

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Bimekizumab.....	7
Abbildung 2-2: IL-23-abhängige und -unabhängige Sezernierung von IL-17A und IL-17F	8
Abbildung 2-3: IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAA	Poly(A)-Schwanz aus Adenin-Nukleotiden
ACT1	Aktin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
$\Gamma\delta$	$\Gamma\delta$ T-Zellen
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IL-17R	Interleukin-17-Rezeptor
ILC	Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (innate lymphoid cells)
inkl.	inklusive
iNKT	Invariante natürliche Killer-T-Zellen
MAIT	Mukosa-assoziierte invariante T-Zellen
mg	Milligramm
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PZN	Pharmazentralnummer
SEFIR	Similar expression to fibroblast growth factor genes/interleukin-17 receptor
T _H 17	T-Helferzellen 17
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
TRAF	Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiierter Faktor
u. a.	unter anderem

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bimekizumab
Handelsname:	Bimzelx®
ATC-Code:	L04AC21

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17177470	EU/1/21/1575/002	160 mg pro Fertigspritze	2 Fertigspritzen
17177487	EU/1/21/1575/004	160 mg pro Fertigspritze	4 (2 x 2) Fertigspritzen
17177493	EU/1/21/1575/006	160 mg pro Fertigpen	2 Fertigpens
17177501	EU/1/21/1575/008	160 mg pro Fertigpen	4 (2 x 2) Fertigpens

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

Einzigartiger Wirkmechanismus von Bimekizumab

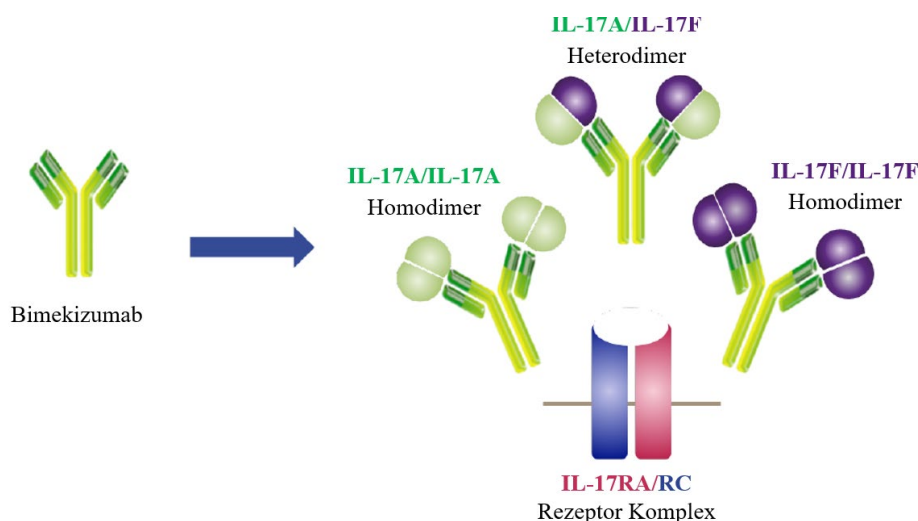
Bimekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Voll-Längen Antikörper der Immunglobulin G1 Subklasse (IgG1) mit zwei identischen Antigen-bindenden Regionen, der spezifisch und mit hoher Potenz an die pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin-17A (IL-17A) und Interleukin-17F (IL-17F) bindet und diese neutralisiert.

Spezifische Hemmung aller IL-17A und IL-17F Dimere

Bimekizumab neutralisiert als erster Antikörper die biologische Funktion der IL-17A und IL-17F Homodimere sowie der IL-17A/IL-17F Heterodimere (Abbildung 2-1) (2, 3).

Im Gegensatz dazu neutralisieren die bisher zur Therapie der Plaque-Psoriasis zugelassenen IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab ausschließlich das Zytokin IL-17A (4, 5) und damit die biologische Funktion von IL-17A Homodimeren und IL-17A/IL-17F Heterodimeren, nicht aber die der IL-17F Homodimere.

Der ebenfalls zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassene Wirkstoff Brodalumab bindet an den IL-17-Rezeptor A (IL-17RA) und blockiert nachfolgend die biologische Aktivität verschiedener IL-17 Zytokine, sodass keine selektive Hemmung der Zytokine IL-17A und IL-17F erfolgt (6).



Quelle: UCB Pharma GmbH

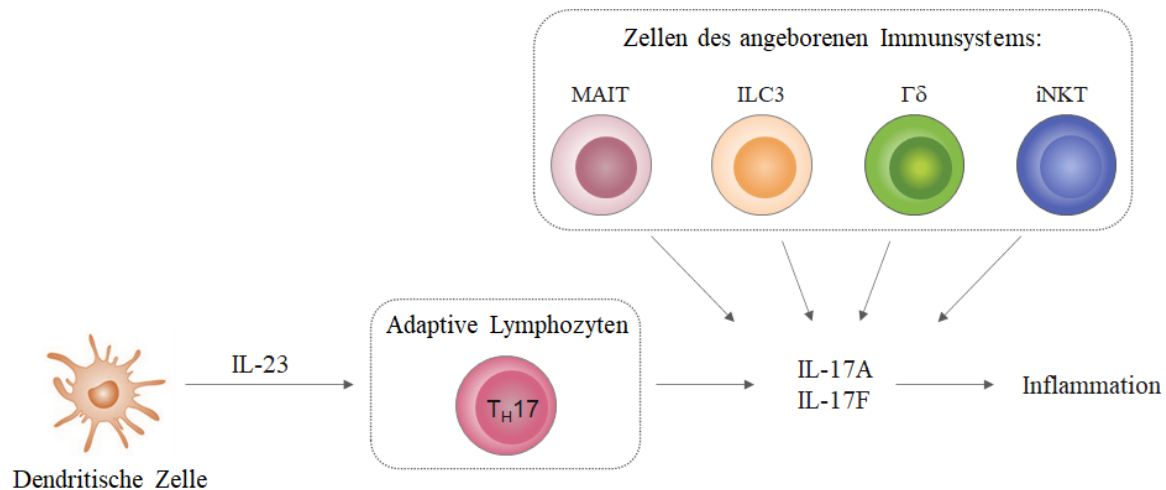
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Bimekizumab

Der Antikörper Bimekizumab neutralisiert sowohl IL-17A und IL-17F Homodimere, als auch IL-17A/IL-17F Heterodimere.

IL17-A: Interleukin 17A, **IL17-F:** Interleukin 17F, **IL-17RA/RC:** IL-17-Rezeptor A/Rezeptor C

Hemmung von IL-23-abhängigem und -unabhängigem IL-17A und IL-17F

IL-17A und IL-17F werden von Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems sezerniert. Während die Ausschüttung der beiden Zytokine durch T_H17-Zellen (Zellen des adaptiven Immunsystems) IL-23-abhängig erfolgt (7), sezernieren verschiedene Zellen des angeborenen Immunsystems IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23 (Abbildung 2-2) (8, 9). Wirkstoffe, welche die IL-23-Signalkaskade inhibieren (Guselkumab, Tildrakizumab und Risankizumab), hemmen somit zwar die Ausschüttung von IL-17A und IL-17F durch T_H17-Zellen, nicht aber die Sezernierung der beiden Zytokine durch Zellen des angeborenen Immunsystems.



Quelle: modifiziert nach (7-9)

Abbildung 2-2: IL-23-abhängige und -unabhängige Sezernierung von IL-17A und IL-17F

MAIT: mucosal-associated invariant T-cells, **ILC3:** Group 3 innate lymphoid cells, **Γδ:** Γδ T-cells, **iNKT:** invariant natural killer T-cells, **T_H17:** T-Helferzellen 17, **IL-17A/F:** Interleukin 17A/F.

Charakterisierung der IL-17A/IL-17F-vermittelten Signalübertragung

Die pro-inflammatorischen Zytokine IL17-A und IL17-F sind wichtige Mediatoren des Entzündungsgeschehens bei der Psoriasis (10, 11) und fördern den Entzündungsprozess, die Zerstörung von gesundem Gewebe sowie die Neoangiogenese. Darüber hinaus sind IL-17A und IL-17F maßgeblich für den Erhalt der Entzündungsreaktion und für Autoimmunreaktionen mitverantwortlich. Beide „Zwillings-Zytokine“ tragen somit entscheidend zur klinischen Manifestation der Psoriasis bei (12).

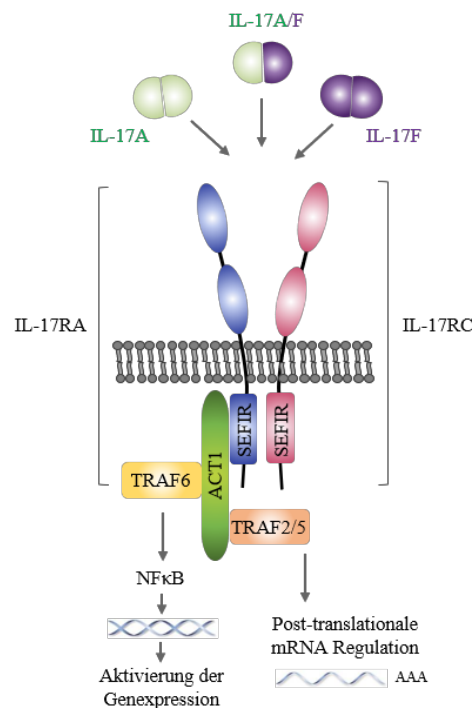
In ihrer Eigenschaft als „Zwillings-Zytokine“ überschneiden sich die biologischen Funktionen von IL-17F und IL-17A. IL-17F kann Entzündungsreaktionen folglich auch unabhängig von IL-17A vorantreiben (3). Im Normalzustand scheint die IL-17A-vermittelte Signalübertragung im Vergleich zur IL-17F-vermittelte Signalübertragung jedoch stärker zu sein (13). Bei Patienten mit Psoriasis konnte hingegen gezeigt werden, dass die Konzentration von IL-17F sowohl in psoriatischen Läsionen als auch im Blut bis zu 30-mal höher liegt als die Konzentration von IL-17A (14).

Eine detaillierte Beschreibung der Rolle von IL-17A und IL-17F bei der Pathogenese der Psoriasis findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.2.1.

Neben IL-17A und IL-17F gehören vier weitere IL-17 Subtypen (IL-17B bis IL-17E) zur Familie der pro-inflammatorischen IL-17 Zytokine (15). Alle sechs IL-17 Subtypen binden als Homo- bzw. Heterodimere an Interleukin-Rezeptoren der IL-17R-Familie (IL-17RA bis IL-17RE), welche auf einer Vielzahl von Bindegewebszellen und Zellen des Immunsystems, einschließlich Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und Neutrophilen exprimiert werden (16).

Die Zytokine IL-17A und IL-17F binden an den gleichen IL-17RA/RC Rezeptor-Komplex und initiieren damit die in Abbildung 2-3 beschriebene Signalkaskade. Der Signalweg resultiert in der Aktivierung von pro-inflammatorischen Genen, Chemokinen, Interferonen und Zytokinen.

Physiologisch ist die IL-17A/IL-17F-vermittelte Signalkaskade an der Immunabwehr gegen extrazelluläre Pathogene, wie Bakterien und Pilze beteiligt. Die Dysregulation von IL-17A und IL-17F ist wesentlich für die Pathophysiologie der Psoriasis verantwortlich (16).



Quelle: modifiziert nach Kirkham et al., 2014 (16)

Abbildung 2-3: IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade

IL-17A/F: Interleukin 17A/F, **IL-17RA/RC:** IL-17-Rezeptor A/Rezeptor C, **SEFIR:** similar expression to fibroblast growth factor genes/interleukin-17 receptor, **ACT1:** Aktin, **TRAF:** Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiierter Faktor, **NF-κB:** nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, **mRNA:** Boten-Ribonukleinsäure, **AAA:** Poly(A)-Schwanz aus Adenin-Nukleotiden.

Die Liganden IL-17A und IL-17F binden als Homo- oder Heterodimere an den IL-17RA/IL-17RC Rezeptor-Komplex. Daraufhin interagieren beide Untereinheiten des Rezeptors über die SEFIR-Domäne mit ACT1, der zwei Bindemotive für die TRAF6 und TRAF2/5 besitzt. Die Bindung der beiden Faktoren führt über NF-κB u. a. zur Expression pro-inflammatorischer Gene. Darüber hinaus führt der Signalweg zur post-translationalen mRNA-Regulation verschiedener Gene.

Bimekizumab bindet und neutralisiert die Zytokine IL-17A und IL-17F, wodurch die beschriebene Signalkaskade inhibiert wird und die pathologische Aktivierung des Immunsystems verhindert wird.

Klinisches Entwicklungsprogramm von Bimekizumab

Eine Besonderheit des klinischen Entwicklungsprogramms von Bimekizumab liegt im umfangreichen Phase III-Studienprogramm. Dieses umfasste mit den Studien BE VIVID, BE SURE und BE RADIANT gleich drei direkt vergleichende Phase III- bzw. Phase III b-Studien. Im Rahmen dieser Studien wurden die Effekte von Bimekizumab gegenüber einer Therapie mit Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor), Adalimumab (Tumornekrosefaktor (TNF)- α Inhibitor) und Secukinumab (IL-17A-Inhibitor) untersucht. Präparate mit diesen drei unterschiedlichen Wirkmechanismen zählen zu den wichtigsten und etabliertesten Therapieoptionen in der Behandlung der Psoriasis.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	nein	20.08.2021	A-B
<ul style="list-style-type: none"> <u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. 			A
<ul style="list-style-type: none"> <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. 			B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Bimzelx[®] (1), aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 01.10.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-203) (17) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Bimzelx[®] sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] (Stand 08/2021). 2021.
2. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C, et al. Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 69 (suppl 10). 2017.
3. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):523-532.
4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Taltz[®] (Stand 01/2021). 2021.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 02/2021). 2021.
6. LEO Pharma A/S. Fachinformation Kyntheum[®] (Stand 07/2020). 2020.
7. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-691.
8. Toussirot E, Saas P. MAIT cells: potent major cellular players in the IL-17 pathway of spondyloarthritis? *RMD Open.* 2018;4(2):e000821.
9. Yu JS, Hamada M, Ohtsuka S, Yoh K, Takahashi S, Miaw SC. Differentiation of IL-17-Producing Invariant Natural Killer T Cells Requires Expression of the Transcription Factor c-Maf. *Front Immunol.* 2017;8:1399.
10. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2(9):e60.
11. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol.* 2008;181(4):2799-2805.
12. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 2018;9:1682.
13. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm.* 2006;74:255-282.
14. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. beta-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923-932 e928.
15. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):556-567.
16. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2013;141(2):133-142.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-203, Bimekizumab (UCB4940) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis. 2020.
18. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Bimzelx - Bimekizumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2021.